

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при системной склеродермии

Р.Т. Алекперов, Л.П. Ананьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

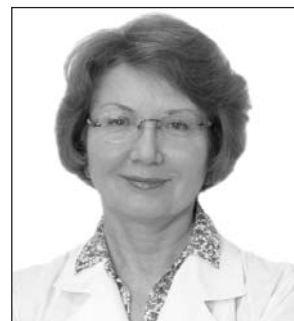
Контакты: Ризван Таирович Алекперов
ralekperov@list.ru

Contact: Ризван Таирович Алекперов
ralekperov@list.ru

Поступила 25.06.12



Ризван Таирович Алекперов — старший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБУ «НИИР» РАМН, д-р мед. наук



Лидия Петровна Ананьева — заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления ФГБУ «НИИР» РАМН, профессор, д-р мед. наук

Системная склеродермия (ССД) — ауто-иммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся генерализованной васкулопатией и фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Основным патофизиологическим процессом при ССД является активация эндотелиальных и иммунных клеток, приводящая к пролиферации фибробластов с избыточной продукцией внеклеточного матрикса [2]. Несмотря на определенные успехи в лечении, смертность при ССД остается наибольшей среди всех системных заболеваний соединительной ткани, а средняя продолжительность жизни после начала болезни составляет 11 лет [3].

Начиная с середины 90-х годов XX в. в лечении больных ССД с неблагоприятным прогнозом применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГПСК). Основанием для этого послужили результаты клинических и экспериментальных исследований ГПСК при некоторых аутоиммунных заболеваниях [4, 5].

К настоящему времени завершена 2-я фаза в трех проспективных клинических исследованиях эффективности трансплантации аутологичных ГПСК у больных ССД. Целью настоящего обзора является анализ результатов этих исследований и ряда описаний отдельных или серии случаев применения ГПСК у больных ССД.

ASSIST (American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial) — открытое одностороннее рандомизированное контролируемое исследование, начато в сентябре 2005 г.

с запланированным завершением исследования в сентябре 2012 г [6]. К настоящему времени опубликованы результаты 2-й фазы исследования, целью которого было изучить безопасность и эффективность немиелоаблативной трансплантации аутологичных ГПСК по сравнению с ежемесячным внутривенным введением циклофосфана (ЦФ) в течение 6 мес [7]. В исследование включали больных диффузной ССД в возрасте до 60 лет с поражением внутренних органов или больных лимитированной ССД, если у них имелось поражение легких. Всего было включено 19 пациентов (из запланированных 60): 10 — в основную и 9 — в контрольную группу. Больным основной группы проводилась трансплантация ГПСК с введением 200 мг/кг ЦФ и 6,5 мг/кг антитимоцитарного глобулина (АТГ), в контрольной группе больные получали внутривенно ЦФ 1,0 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес. Критерием эффективности лечения было клиническое улучшение к 12-му месяцу наблюдения, под которым понималось снижение кожного счета на 25% и более или повышение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) более 10%. Прогрессированием болезни считалось повышение кожного счета на 25% и более, снижение ФЖЕЛ или диффузионной способности легких (ДЛ₅₀) более чем на 10%. Мобилизация стволовых клеток (СК) периферической крови проводилась ЦФ (внутривенно 2 г/м²) и филграстимом. Режим кондиционирования включал 4 инфузии ЦФ по 200 мг/кг. Также внутривенно вводился АТГ 0,5 мг/кг за 5 дней до трансплан-

тации и по 1,5 мг/кг в оставшиеся 4 дня. Перед каждой инфузией АТГ вводили 1000 мг метилпреднизолона.

При повторном обследовании через 1 год после трансплантации у всех 10 больных наблюдалось улучшение. В контрольной группе у 8 из 9 пациентов отмечалось ухудшение. При обследовании после длительного срока (в среднем через 2,6 года) у 8 из 10 больных основной группы констатировалось стойкое улучшение кожного счета и ФЖЕЛ при максимальном сроке наблюдения до 60 мес. У одного больного вслед за посттрансплантационным улучшением развился склеродермический почечный криз, сопровождавшийся прогрессирующим поражением кожи и легких. Еще у одного пациента на фоне уменьшения кожного счета отмечалось ухудшение ФЖЕЛ. В контрольной группе 7 больным вследствие неэффективности лечения ЦФ также была проведена трансплантация ГПСК, и во всех случаях зафиксировано улучшение. После 12 мес в основной группе отмечались снижение кожного счета, а также повышение ФЖЕЛ и общей емкости легких (ОЕЛ), тогда как в контрольной группе наблюдались противоположные изменения этих показателей. ДЛ_{со} не различался между группами больных. Изменения ФЖЕЛ в основной и контрольной группах после 6 мес составили 34 и -10% (p=0,002), а после 12 мес - 15 и -9% (p=0,006) соответственно. Из 7 больных контрольной группы, которым в дальнейшем проводилась трансплантация, 4 оставались под наблюдением в течение 1 года. У этих 4 больных отмечалось снижение кожного счета с 27 до 15, ФЖЕЛ повысилась с 65 до 76%. Изменения ФЖЕЛ у этих больных составили 26% через 6 мес и 14% после 12 мес.

После 2 лет наблюдения течение ССД у одного больного, которому проводилось лечение ЦФ, оставалось без изменений. В основной группе через 24 мес после трансплантации отмечалось значительное улучшение кожного счета, ФЖЕЛ и КТ-волюметрической оценки распространенности поражения легких. ОЕЛ и ДЛ_{со} после 24 мес не отличались от исходных данных. Изменения ФЖЕЛ через 2 года после трансплантации, по сравнению с исходным, составили в среднем 10% (34% после 6 мес и 15% после 12 мес).

В заключение авторы обращают внимание на то, что немиелоаблативная трансплантация аутологичных ГПСК привела к значительному улучшению ФЖЕЛ, уменьшению распространенности поражения легких и, как было показано, интерстициальное поражение легких при ССД может быть по меньшей мере частично обратимым по истечении 2 лет после трансплантации аутологичных ГПСК.

Это первое рандомизированное исследование, в котором было показано улучшение функции легких после немиелоаблативной трансплантации ГПСК. Для минимизации рисков лечения авторы считают необходимым применение трансплантации ГПСК на ранней стадии заболевания, до развития поражений сердца. Улучшение после трансплантации ГПСК у больных, у которых предшествующее лечение ЦФ было неэффективным, авторы частично связывают с естественным течением болезни. Это исследование было завершено досрочно из этических соображений ввиду явного преобладания эффективности лечения в основной группе больных.

SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide Organ Transplantation) – многоцентровое пилотное исследование, начато в 2005 г. с планируемым завершением в 2016 г. [8]. Результаты исследования отражены в 5 статьях, последняя из которых опубликована в 2007 г. [9]. Целью 2-й фазы исследования было изучение безопасности и эффек-

тивности высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИТ) при выраженной ССД. В исследование включено 34 больных диффузной ССД в возрасте до 65 лет со значительными поражениями внутренних органов, а также больные со снижением ФЖЕЛ или ДЛ_{со} более чем на 15% в течение предыдущих 6 мес.

Стволовые клетки периферической крови мобилизовались G-CSF, после чего проводилась селекция CD34+ клеток. Режим ВИТ включал тотальное облучение, ЦФ (120 мг/кг) и АТГ 90 мг/кг. С каждой дозой АТГ внутривенно вводили метилпреднизолон 1 мг/кг. Преднизолон 0,5 мг/кг в день назначали ежедневно с начала кондиционирования до 30-го дня после трансплантации ГПСК.

У всех больных, включенных в исследование, прогноз оценивался как плохой. До включения в исследование глюкокортикоиды получали 22 (65%), а ЦФ – 15 (44%) больных. Из 34 больных через год выжили 27 (79%) больных, у которых отмечалось снижение кожного счета и НАQ на 22 (70%) и 1,03 (55%) соответственно. При сравнении всех проведенных в процессе наблюдения исследований отмечалось достоверное повышение среднего значения ФЖЕЛ на 1,66% в год и недостоверное снижение ДЛ_{со}.

Из 21 больного, которым проводилась компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), у 6 наблюдалась реактивация поражения легких, у 15 больных изменения оставались прежними. У 6 из 7 больных поражение легких видоизменилось – с «матового стекла» на интерстициальный фиброз. Отмечалось небольшое, но статистически достоверное повышение уровня креатинина и снижение фракции выброса. Среди больных, у которых выживаемость составила более 1 года, mNAQ улучшилось у 19 из 25, положительная динамика отмечалась со стороны кожи у 23 из 25, функции легких – у 8 из 27. Активизация болезни наблюдалась у 10 (37%) больных в среднем через 1 год (1–6 лет) после ВИТ. Четверо из 6 больных с активизацией/прогрессированием поражений легких умерли в среднем в течение 4 лет (от 1 года до 5 лет) после ВИТ. У одного больного с активизацией болезни выявлялись анти-Sm-антитела и развилась тромбоцитопения. Другой больной стал серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ), и через 1 год у него развился ревматоидоподобный синдром. В течение 2 мес после ВИТ у 6 пациентов произошел почечный криз, у 3 из них это осложнение отмечалось и до включения в исследование. Двоим был назначен гемодиализ, но в последующем эти больные умерли (на 123-й и 191-й день после начала лечения). Третий больной, который находился на гемодиализе, умер вследствие септического синдрома и полиорганных поражений. Четвертый пациент находился на гемодиализе в течение 20 мес, но на 2-м и 4-м годах наблюдения без гемодиализа уровень креатинина оставался повышенным. Еще у двух больных отмечалось двукратное повышение уровня креатинина, но состояние оставалось стабильным. Кардиоваскулярные осложнения включали суправентрикулярную аритмию (n=2), сердечную недостаточность (n=2) и гипертензию. У одного больного развилась нейтропения как проявление миелодиспластического синдрома. Второй больной умер вследствие миелодиспластического синдрома через 6 лет после терапии. Одному пациенту – курильщику с длительностью анамнеза 32 пачко-года – через 5 лет после высокодозной иммуносупрессивной терапии была проведена пульмонэктомия из-за немелкоклеточного рака легких. Итого в исследовании отмечено 8 (23%) смертельных исходов, связанных с лечением, и 4 (12%) случая, связанных

с болезнью; 5-летняя выживаемость составила 64%. При финальном исследовании наблюдалось статистически достоверное, но клинически не значимое снижение ДЛ_{СО} на 7%. Отмечалось транзиторное ранее снижение ДЛ_{СО}, которое восстановилось в период от 6 до 12 мес после ВИТ. У 6 больных отмечались активизация или прогрессирование поражения легких, 4 из них умерли. Появление новых аутоантител и изменения клинических проявлений аутоиммунной болезни после трансплантации ГПСК может быть отражением естественного течения болезни. Однако иммуномодулирующие эффекты ВИТ и аутологичных ГПСК могут также приводить к развитию второго аутоиммунного заболевания [10]. Остается неясным, какой компонент терапии способствует развитию почечного криза. В заключение авторы указывают: «Наблюдения стойкой стабилизации болезни являются обнадеживающими; однако мы не можем быть уверены, что этот исход является значительным улучшением по сравнению с естественным течением болезни».

ASTIS (Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma) – многоцентровое исследование EBMT/EULAR, проводилось в 2001–2008 гг. [11]. Целью 3-й фазы исследования было сравнение эффективности и безопасности высокодозной иммуноабляции и трансплантации аутологичных ГПСК с ежемесячной пульс-терапией ЦФ в течение года. Основным критерием оценки была длительность стабильного течения заболевания в период 2-летнего наблюдения. Оценивались также токсичность и связанная с лечением смертность [12]. В исследование включали больных ранней диффузной ССД с длительностью болезни до 4 лет, с признаками поражения сердца, легких или почек. Больных с конечными стадиями органных поражений или получавших ЦФ в исследование не включали. Наиболее полно результаты исследования представлены в публикации от 2008 г. [13], в которой анализируются выживаемость и устойчивость терапевтического эффекта после трансплантации аутологичных ГПСК у голландской и французской подгрупп пациентов по данным 7-летнего наблюдения. Мобилизация ГПСК проводилась с применением ЦФ 4 г/м² с последующим введением G-CSF в дозе 5–10 мкг/кг в день вплоть до последнего афереза. В исследование было включено 26 больных диффузной ССД с длительностью болезни 0,3–2 года и 14 больных с прогрессирующим поражением внутренних органов и длительностью болезни 2,1–13,0 года. После трансплантации в течение первых 6 мес умерли 2 (7,1%) больных: в одном случае летальный исход был связан с лечением, в другом – с прогрессированием болезни. После в среднем 5,2 (1,0–7,5) года наблюдения летальный исход вследствие обострения болезни наступил у 2 (8%) больных, оба случая через 18 мес после трансплантации, в одном случае – после инициального частичного ответа, в другом – после значительного ответа на лечение. Третий больной умер через 64 мес после трансплантации из-за рака легкого. Среди остальных больных наблюдались устойчивый значительный ответ у 9 (35%), стойкий частичный ответ – у 13 (50%) и прогрессирование после частичного ответа у 1 (3%). В целом расчетная 5-летняя выживаемость больных, которые наблюдались по меньшей мере 6 мес после трансплантации ГПСК, составила 64%, а 7-летняя выживаемость – 57,1%. Инфекционные осложнения выявлены у 5 (19%) больных, они были вызваны реактивацией *herpes zoster* (n=3) или атипичной микобактерии (n=2). У одного больного развилась базальная карцинома, которая была удалена хирургически.

Кожный счет достоверно уменьшился в течение 7 лет, при этом наибольшее его снижение отмечено в первый год – на 11,57 единицы. Значительное снижение кожного счета (>25%) наблюдалось у 73% больных после 1 года и у 94% – после 5 лет. Повторные исследования функции внешнего дыхания выполнялись каждые 6 мес, а у 15 больных – в течение 5 лет. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 76% (37–143%) в начале и 73% (33–114%) после 5 лет наблюдения. Функции сердца и почек оставались стабильными.

После трансплантации аутологичных ГПСК у 21 (81%) из 26 больных через 1 год отмечался положительный ответ, в том числе значительный у 5 (19%) и частичный у 16 (61%), у остальных 5 (19%) пациентов ответа не было. Обострение болезни наступило в среднем через 2–4 года у 28% больных с инициальным значительным или частичным ответом.

Наряду с вышеприведенными клиническими исследованиями в литературе представлены описания отдельных или серии трансплантаций аутологичных ГПСК у больных ССД [14, 15].

У реципиентов ГПСК имеется риск острого повреждения почек, который может быть повышен у больных ССД вследствие имеющегося поражения почек. В трех РКИ в США у 11 (12%) из 91 больного наблюдались острые поражения почек, 8 из них потребовался гемодиализ и/или плазмаферез [16]. У 6 из 11 больных поражение было расценено как острая склеродермическая почка, у 2 оно было неидентифицированного характера, у 3 отмечалось нарастание предшествующего поражения почек. У 8 из 11 пациентов наступил летальный исход.

Ретроспективный анализ посттрансплантационных осложнений у больных с различными аутоиммунными заболеваниями показал, что у 3,8% из них в среднем через 8,5 (2–30) мес развилось второе аутоиммунное заболевание, и эти случаи достоверно чаще наблюдались у получавших алемтузумаб с целью иммуноабляции [17]. Наряду с этим описан случай развития фатальной ССД через 2 года после трансплантации аутологичных ГПСК по поводу миеломной болезни [18].

В работе D. Launay и соавт. [19] изучались исходы поражений легких после трансплантации аутологичных ГПСК у больных ССД по данным КТВР. Распространенность поражений легких по данным КТВР уменьшилась с 10 (0–45) до 4 (0–36) через 6 мес после трансплантации ГПСК, но повысилась к 36-му месяцу и оставалась стабильной в последующем. Авторы пришли к заключению, что распространенность поражений легких при ССД по данным КТВР быстро регрессирует после трансплантации ГПСК, но этот эффект нестойкий.

H. Yabuuchi и соавт. [20] изучали прогностическое значение изменений легких по данным КТ, ЖЕЛ, ДЛ_{СО}, содержания KL-6, клинических данных для выделения ответивших и не ответивших на лечение среди больных ССД, которым проводилась трансплантация аутологичных ГПСК. Было установлено, что факторами прогноза ответа на лечение являются уровень KL-6, наличие такого рентгенологического признака, как «пчелиные соты», и распространенность «матового стекла».

Таким образом, из трех клинических исследований, два из которых были рандомизированными, наиболее впечатляющие результаты были получены в исследовании ASSIST. ASSIST I – первое исследование, в котором показано не просто замедление прогрессирования болезни,

а фактически обратное развитие ССД. В этом исследовании впервые продемонстрирован регресс поражения легких при ССД с улучшением ФЖЕЛ, ОЕЛ, данных КТВР и качества жизни. Основываясь на этих результатах, авторы инициировали новое исследование с целью сравнить примененный в ASSIST I режим кондиционирования ЦФ и АТГ с комбинацией этого режима и ритуксимаба (РТМ), названный РТМ-сэндвич-режимом [21]. В то же время в исследование было включено небольшое для рандомизированного исследования число больных. В статье приводятся статистические данные по группам, в которых было 10 и 9 больных. Эти результаты были бы более убедительными, если бы, принимая во внимание небольшое число больных, были представлены изменения анализируемых показателей у каждого пациента, так как значительное изменение показателя у одного или двух больных может существенно влиять на данные в немногочисленной группе больных.

Детальный анализ 2-й фазы данного исследования проведен одним из инициаторов применения СК у больных ССД А. Tundall [22], в котором автор считает необходимым сделать ряд важных пояснений, прежде чем рекомендовать это лечение как «более предпочтительное, чем используемые стандарты лечения». Указывается, что из запланированных 60 больных в исследование было включено (или завершили исследование) только 19. Больные, которым проводилась трансплантация ГПСК, получали 5 г метилпреднизолона внутривенно, что в комбинации с ЦФ само по себе может оказать существенное влияние как на уплотнение кожи, так и на легочный статус, и уже только это может частично объяснить наблюдаемый эффект, включая ранний позитивный легочный ответ, подобный отмеченному в контрольной группе, где пациенты получали только ЦФ в течение 6 мес. В отличие от ASSIST, в исследованиях ASTIS и SCOT пациенты контрольной группы получали ЦФ в течение 12 мес исходя из того, что у некоторых больных ответ на лечение может отмечаться в более поздние сроки. В исследовании ASSIST выявлена низкая токсичность и не наблюдалось связанного с лечением летального исхода. В то же время в 3-й фазе многоцентрового исследования ASTIS, в котором применялся аналогичный режим кондиционирования, не было связанной с лечением летальности у первых 55 больных, но она отмечалась в дальнейшем, при включении в исследование 156 больных, и была определена больше 5%. В исследовании ASSIST были включены больные с предикторами неблагоприятного прогноза (диффузное поражение кожи, $DL_{CO} < 70\%$, антитела к Scl-70, повышение острофазовых показателей, анемия и протеинурия) [23], и остается неясным, как много больных соответствовали отдельным или всем этим критериям. В критическом обзоре А. Tundall указывает на то, что авторы исследования объясняют сравнительно низкую токсичность применением немиелоаблативного режима. Интенсивность режима кондиционирования при трансплантации ГПСК коррелирует не только с его токсичностью, но и с эффективностью лечения; менее интенсивное кондиционирование приводит к повышению частоты обострений [24]. Лечение ЦФ менее интенсивно, чем протоколы, включающие тотальное облучение, но не является истинно немиелоаблативным. В соответствии с недавним международным консенсусом немиелоаблативным считается режим, который индуцирует минимальную цитопению [25]. Режим, применяемый в исследовании ASSIST, ассоциировался с глубокой цитопенией, и его можно классифицировать как «кондиционирование редуциро-

ванной интенсивности». Также исследователи столкнулись с обычной для подобного рода работ проблемой – выбором клинически значимых критериев оценки эффекта. Кожный счет может улучшиться со временем самостоятельно и может существенно различаться у отдельных исследователей [26], а в ASSIST кожный счет измерялся тремя разными исследователями. Эффект может считаться позитивным, если сохраняется при более длительных сроках наблюдения. Для примера можно привести опыт лечения СК рака молочной железы, которое было применено у 300 тыс. женщин в 90-е годы XX в. на основании очень обнадеживающих ранних результатов исследований, до того как такое лечение было признано бесполезным и токсичным.

В исследовании SCOT через год выживаемость составила 79%, что можно считать достаточно низким показателем. Обращают на себя внимание значительные колебания изменений ФЖЕЛ: +4,48% через 1–2 года, +2,09% после 3–4 лет, +10,36% после 5–6 лет наблюдения и +2,11% при финальном исследовании, и такую динамику показателя сложно объяснить какими-либо объективными причинами. В среднем через год у 37% больных наблюдалась активизация болезни, а у 28% – реактивизация альвеолита, т. е. стабилизация процесса, если она имела, была нестойкой у значительной части больных.

Конечно, более объективное и полное представление об истинной эффективности трансплантации СК у больных ССД можно будет получить после завершения 3-й фазы исследований.

Трансплантация ГПСК требует проведения миелоиммуноабляции, что связано с высоким риском инфекционных осложнений и токсических реакций. Источником СК может служить жировая ткань из-за возможности их получения в достаточных количествах при минимально инвазивной процедуре. Мезенхимальные СК способны проявлять иммунорегуляторные и противовоспалительные свойства благодаря некоторым особенностям (цит. по [27]): 1) мезенхимальные СК обладают низкой иммуногенностью из-за невысокого уровня экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-I) и совсем не экспрессируют молекулы МНС-II и костимуляторы Т- и В-клеток; 2) мезенхимальные СК подавляют активацию и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и препятствуют дифференциации, созреванию и функциям дендритных клеток; 3) мезенхимальные СК выделяют противовоспалительные и антиапоптозные молекулы и тем самым могут предохранять поврежденные ткани. В настоящее время выполняется вторая фаза исследования эффективности аллогенных мезенхимальных СК при ССД [28].

Улучшение альвеолита и стабилизация легочной функции при лечении циклофосфаном показаны во многих неконтролируемых исследованиях [29–35]. В исследовании Scleroderma Lung Study, в котором больные ССД с активным альвеолитом были рандомизированы для приема внутрь ЦФ или плацебо в течение года, отмечены замедление снижения ФЖЕЛ и положительное влияние на выраженность одышки, а также улучшение качества жизни. Более длительное наблюдение не выявило различий между ЦФ и плацебо по частоте развития опухолей. В европейском исследовании также отмечалось улучшение ФЖЕЛ после одного года ежемесячного внутривенного введения ЦФ у больных ССД с интерстициальным поражением легких и активным альвеолитом, по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты применения ЦФ при ССД были получены и в ретроспектив-

ном исследовании А. Abhishek и соавт., а 5-летняя выживаемость больных составила 76% [36]. С целью предупреждения реактивации альвеолита А. Tochimoto и соавт. считают необходимым длительное применение ЦФ [37].

М. Isik и соавт. [38] провели ретроспективный анализ результатов лечения 169 больных ССД комбинацией метилпреднизолона и ЦФ в течение 2 лет с последующей заменой на азатиоприн или микофенолата мофетил (ММФ). В этой когорте больных 10-летняя выживаемость составила 90,3%, а предполагаемая длительность болезни — $96 \pm 6,2$ мес. У 6 (3,55%) больных развилась связанная с применением ЦФ опухоль.

В последнее десятилетие в лечении аутоиммунных заболеваний все большее применение находят генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), воздействующие на отдельные клеточные и гуморальные факторы аутоиммунитета и воспаления. Применительно к ССД интересными представляются результаты применения РТМ. Основанием для применения РТМ при ССД служат данные о том, что при ССД, по сравнению со здоровыми, повышено как содержание В-клеток в периферической крови [39], так и экспрессия В-клетками CD19 [40], а также уровень BAFF (стимулятор В-лимфоцитов) в крови этих больных [41]. В литературе имеются данные о нескольких открытых клинических исследованиях и описания случаев эффективности РТМ при ССД. В одной из этих работ у 8 больных диффузной ССД с умеренным интерстициальным поражением легких (у 5 из них), которым было проведено 2 инфузии 1000 мг РТМ, после 24 нед отмечалось достоверное снижение кожного счета с 24,8 до 14,3 [42]. При этом улучшение фиброза кожи было подтверждено гистологически по биоптатам кожи, полученным до и через 12 нед после курса терапии. Легочные функциональные тесты, давление в легочной артерии, фракция изгнания левого желудочка и клиренс креатинина у этих больных при повторном исследовании после 24 нед оставались стабильными. В другом исследовании был изучен эффект одного курса терапии РТМ у 15 больных диффузной ССД с длительностью болезни <18 мес [43]. В отличие от предыдущего исследования, в этой работе не отмечалось улучшения кожного счета, по сравнению с исходным значением, после 24 и 48 нед (20,6; 20,2 и 21,1 соответственно), однако наблюдалось уменьшение содержания миофибробластов при гистологическом исследовании кожи. Функция легких после 24 нед оставалась стабильной, и отмечалось недостоверное повышение ФЖЕЛ в среднем на 3,5%. Эффективность РТМ изучалась также в рандомизированном контролируемом 1-летнем исследовании у 14 больных диффузной ССД с наличием антител к Scl-70 и интерстициальным поражением легких [44]. Из 14 больных 8 получили два курса инфузий РТМ с интервалом в 24 нед. Каждый курс состоял из 4 еженедельных инфузий РТМ в дозе 375 мг/м². Через год выявля-

лось достоверное повышение ФЖЕЛ с исходных 68,1 до 75,6% и ДЛ_{со} — с 52,2 до 62,0% в основной группе больных, в контрольной группе эти показатели оставались без изменений или ухудшились. Медиана изменений ФЖЕЛ составила 10,25% в основной группе и 5,04% — в контрольной. Для ДЛ_{со} этот показатель составил 19,46 и -7,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,023$). Через год отмечалось также достоверное снижение кожного счета с 13,5 до 8,3; в контрольной группе кожный счет оставался без изменений. Снижение кожного счета было подтверждено морфологическим исследованием и коррелировало с деплецией В-клеток.

В качестве эффективного иммуносупрессора при ССД возрастает внимание к ММФ, который селективно подавляет пролиферацию лимфоцитов. В ряде ретроспективных исследований показан умеренный эффект ММФ у больных ССД с повышением ЖЕЛ на 4,2% в год при лечении в течение 6 мес и более [45] или стабилизацию ФЖЕЛ при лечении в течение 12 мес и более [46]. Ретроспективный анализ показал, что ММФ у 10 больных ССД с интерстициальным поражением легких после 12 мес значительно повышал ФЖЕЛ и недостоверно повышал ДЛ_{со}, кожный счет при этом оставался без изменений [47]. В ретроспективном исследовании S.I. Nihtyanova и соавт. [48] показана эффективность ММФ, проявляющаяся уменьшением прогрессирования легочного фиброза. В открытом проспективном исследовании лечение в течение не менее 12 мес 15 больных ранней диффузной ССД (длительность болезни 3–30 мес) ассоциировалось с достоверным снижением кожного счета (с исходного значения 22,5 до 13,6 через 6 мес и до 8,4 в конце наблюдения; $p<0,001$) и незначительным улучшением легочных функциональных тестов [49]. В другом проспективном исследовании показано повышение ДЛ_{со} на 11,2% и ФЖЕЛ на 10,6% у больных ранней диффузной ССД после 4–6 мес лечения ММФ [50].

Выводы

- Применение СК может быть перспективным направлением лечения у отдельной категории больных ССД с неблагоприятным прогнозом с целью профилактики угрожающих жизни висцеральных осложнений.
- Остается открытым вопрос о вкладе медикаментозного сопровождения иммуноабляции и собственно СК в улучшение кожного счета и легочных функциональных тестов.
- Мезенхимальные СК не костномозгового происхождения (жировая ткань) могут быть альтернативой ГПСК из-за их иммуногенетических особенностей.
- Изменения кожного счета и ФЖЕЛ после трансплантации ГПСК сопоставимы с их изменениями при лечении РТМ и ММФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993.
2. Furst D.E., Clements P.J. Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24(Suppl. 48):53–7.
3. Mayes M.D., Lacey J.V.Jr., Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthr Rheum* 2003;48(8):2246–55.
4. Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation in nonmalignant diseases. *J Rheumatol* 1997;48(Suppl.):30–5.
5. Van Bekkum D.W. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2000;20:10–6.
6. www.clinicaltrials.gov NCT00278525
7. Burt R.K., Shah S.J., Dill K. et al Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498–506.
8. www.clinicaltrials.gov NCT00114530
9. Nash R.A., McSweeney P.A., Crofford L.J. et al. High-dose

- immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007;110:1388–96.
10. Loh Y., Oyama Y., Statkute L. et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used? *Blood* 2007;109:2643–8.
 11. <http://astistrial.com>
 12. Van Laar J.M., Farge D., Tyndall A. Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1515.
 13. Vonk M.C., Marjanovic Z., van den Hoogen F.H. et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):98–104.
 14. Martini A., Maccario R., Ravelli A. et al. Marked and sustained improvement 2 years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(8):773.
 15. Rosen O., Massenkil G., Hiepe F. et al. Cardiac death after autologous stem cell transplantation (ASCT) for treatment of systemic sclerosis (SSc): no evidence for cyclophosphamid-induced cardiomyopathy. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(6):657–8.
 16. Hosing C., Nash R., McSweeney P. et al. Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(5):674–81.
 17. Loh Y., Oyama Y., Statkute L. et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. *Blood* 2007;109(6):2643–8.
 18. Trad S., Amoura Z., Haroche J. et al. Fatal progressive systemic sclerosis following autologous stem cell transplantation and high-dose chemotherapy. *Rheumatology (Oxford)* 2001;44(7):951–3.
 19. Launay D., Marjanovic Z., de Bazelaire C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol* 2009;36(7):1460–3.
 20. Yabuuchi H., Matsuo Y., Tsukamoto H. et al. Correlation between pretreatment or follow-up CT findings and therapeutic effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation for interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis. *Eur J Radiol* 2011;79(2):e74–9.
 21. www.clinicaltrials.gov NCT01445821
 22. Tyndall A. HSCT for systemic sclerosis – swallows and summers. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(11):624–6.
 23. Bryan C., Knight C., Black C.M., Silman A.J. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthr Rheum* 1999;42:2660–5.
 24. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:869–79.
 25. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1628–33.
 26. Czirjak L., Nady Z., Aringer M. et al. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:966–9.
 27. Ra J.C., Kang S.K., Shin I.S. et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med* 2011;9:181–91.
 28. www.clinicaltrials.gov NCT00962923 Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Systemic Sclerosis.
 29. Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20:838–44.
 30. Akesson A., Scheja A., Lundin A., Wollheim F.A. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 1994;37:729–35.
 31. Behr J., Bogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154:400–6.
 32. Steen V.D., Lanz J.K. Jr., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthr Rheum* 1994;37:1290–6.
 33. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclo-phosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947–54.
 34. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731–6.
 35. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371–8.
 36. Abhishek A., Yazdani R., Pearce F. et al. Outcome of systemic sclerosis associated interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2011;30(8):1099–104.
 37. Tochimoto A., Kawaguchi Y., Hara M. et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* 2011;21(3):296–301.
 38. Isik M., Akdogan A., Agit A. et al. Ten-year survival rates of methylprednisolone plus cyclophosphamide followed by mycophenolate mophetyl of azathiopurine for progressive systemic sclerosis patients. *Rheumatol Int* 2012;32(4):1041.
 39. Sato S., Fujimoto M., Hasegawa M., Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthr Rheum* 2004;50(6):1918–27.
 40. Sato S., Hasegawa M., Fujimoto M. et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunology* 2000;165(11):6635–43.
 41. Matsushita T., Hasegawa M., Yanaba K. et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthr Rheum* 2006;54(1):192–201.
 42. Smith V., van Praet J.T., Vandooren B. et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):193–7.
 43. Lafyatis R., Kissin E., York M. et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2009;60(2):578–83.
 44. Daoussis D., Lioussis S.N., Tsamandas A.S. et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* 2009;49(2):271–80.
 45. Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133(2):455–60.
 46. Zamora A.C., Wolters P.J., Collard H.R. et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102(1):150–5.
 47. Koutroumpas A., Ziogas A., Alexiou I. et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1167–8.
 48. Nihtyanova S.I., Brough G.M., Black C.M. et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):442–5.
 49. Derk C.T., Grace E., Shenin M. et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1595–9.
 50. Lioussis S.N., Bounas A., Andonopoulos A.P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):1005–8.